

University of Groningen

Non-alcoholic fatty liver disease

Sheedfar, Fareeba

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Sheedfar, F. (2015). *Non-alcoholic fatty liver disease: understanding the role of aging, fatty acid transport and epigenetics*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 11

Summary (Persian)- خلاصه

مفهوم چاقی حالتی از بدن می باشد که در آن دریافت انرژی بیشتر از مصرف انرژی می باشد و در حال حاضر یکی از معضلات جهانی در خصوص سلامتی می باشد. به موازات افزایش چاقی، بیماری های مرتبط با چاقی مانند دیابت نوع 2 (T2D) و بیماری سندرم کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) نیز افزایش می یابد. بیماری سندرم کبد چرب غیر الکلی به شایع ترین دلیل بیماری کبدی در سراسر جهان تبدیل شده است. مراحل اولیه کبد چرب غیر الکلی با تجمع چربی در کبد شروع می شود که به عنوان استئاتوزیس کبدی نیز موسوم است. با این حال، این حالت خوش خیم و قابل برگشت کبد چرب غیر الکلی ممکن است به استئاتو هپاتیت غیر الکلی (NASH) منجر شود که یک بیماری کبدی التهابی و عموماً غیر قابل برگشت می باشد که می تواند به بیماری فیروز کبد، سیروز کبدی و در نهایت به سرطان سلولهای کبدی هپاتوسلولار (HCC) پیشرفت نماید. در فصل 1، یک مرور کلی بر مکانیسم های مربوط به چاقی، دیابت نوع 2 و NAFLD شده است. علاوه بر این، پیشرفت NASH و دلایل ایجاد کننده و پس زمینه ای آن که از عوامل ژنتیکی و محیطی ناشی می شوند، توصیف شده است. همچنین مکانیسمهای احتمالی برای شروع و پیشرفت کبد چرب غیر الکلی که شامل پیری، حمل کننده اسید چرب (CD36) و وراژنتیک (اپی ژنتیک) می باشند، در فصل 1 توصیف شده است.

پیری یک خطر برای توسعه سندرم NAFLD است. با این وجود، رابطه بین پیشرفت / NASH / NAFLD و HCC و سن بالا در ابهام می باشد. در فصل 2، شواهد و مواردی اعم از ارتباط بین افزایش سن و بروز NAFLD، NASH و HCC مورد بحث قرار گرفته شده است. در واقع سوال مهم این است که آیا با افزایش سن، ریسک مبتلا شدن به بیماریهای کبدی افزایش می یابد و یا عاملی بی اثر است. علاوه بر این، در مورد دیدگاه دیگری که در آن احتمال اینکه کبد در سنین بالا نسبت به توسعه آسیب کبدی مقاوم شود بحث شده است. این دیدگاه، نیاز به تحقیق و بررسی بطور کامل دارد و مستلزم به درک تعامل بین رابطه سن و بیماری های کبدی از دیدگاه درمانی است.

چاقی اغلب با یک التهاب مزمن با درجه پایینی در سراسر بدن همراه است که این حالت در مقایسه با توسعه التهاب متابولیکی در بافتهای محیطی همچون بافت چربی و کبد در درجه اهمیت کمتری قرار دارد. این التهاب با توسعه مقاومت نسبت به انسولین در ارتباط می باشد در حالی که تا چه حد این التهاب در بافتهای چربی و کبد منجر به مقاوم شدن در مقابل انسولین می گردد هنوز ناشناخته است. در فصل 3، هدف ما تعیین منشاء این التهاب در بیماری چاقی می باشد و همینطور مطالعه چگونگی و رابطه زمانی ایجاد این التهاب در توسعه مقاوم شدن نسبت به انسولین مابین بافت چربی و کبد در رژیم مداوم غذایی کم چرب (۱۰٪) و یا رژیم مداوم غذایی پرچرب (۴۵٪) می باشد. داده های ما نشان می دهند که چاقی و التهاب متابولیکی در بافتهای چربی باعث التهابات هپاتیکی می گردد و این نمایانگر این است که این التهاب هپاتیکی خود علت مقاوم شدن به انسولین نمی باشد بلکه ناشی از مقاوم شدن به انسولین نتیجه و اثر می گردد.

در فصل 4، نقش بالا رفتن سن به عنوان یک ریسک فاکتور در ایجاد کبد چرب غیر الکلی مورد مطالعه قرار گرفت. ارتباط بین افزایش سن و ایجاد کبد چرب غیر الکلی در یک رژیم نرمال غذایی و پس از مصرف یک رژیم غذایی پر چربی (۶۰٪ کیلوکالری چربی)، ارزیابی گردید. داده های ما نشان می دهد که روند افزایش سن به خودی خود باعث ایجاد کبد چرب غیر الکلی در کبد موش نمی گردد. با این حال،

افزایش سن در ترکیب با رژیم غذایی پرچرب تا حد زیادی باعث ترویج التهاب ایجاد استئاتوز کبدی می گردد. در فصل 4 نقش CD36، پروتئینی که وظیفه حمل و نقل اسید چرب با زنجیره بلند را به عهده دارد، در بیماری کبد چرب غیر الکلی وابسته به افزایش سن بررسی گردید. هدف ما بررسی این نکته بود که آیا افزایش بیان CD36 ممکن است باعث مستعد شدن ایجاد کبد چرب غیر الکلی همراه با افزایش سن شود، بررسی گردید. فصل 4 نشان می دهد که افزایش سن بیان غشاء CD36 در سلولهای کبدی موش و انسان، هر دو، را افزایش می دهد. علاوه بر این، داده های ما نشان می دهد که افزایش سن، همراه با رژیم غذایی پر چربی در موش، باعث حضور CD36 در سطح سلولهای کبدی میگردد، که ممکن است باعث کمک به افزایش جذب چربی در بیماری کبد چرب ساده و پیشرفت استئاتوز به NASH گردد. بنابراین، داده های ما نشان می دهد که روش های درمانی برای جلوگیری از افزایش بیان CD36 و مهار CD36 از لنگر انداختن در غشاء ممکن است ایجاد کبد چرب غیر الکلی جلوگیری کند.

در فصل 5 نقش مولکولی CD36 در ایجاد و پیشرفت کبد چرب غیر الکلی مورد بررسی قرار گرفته است. ما دریافتیم که کمبود CD36 در موش، به کاهش در تولید VLDL-TG و کاهش در ترشح آن در گردش خون با افزایش استئاتوز کبدی مرتبط است. در موش با کمبود CD36، تغییر قابل توجهی در متابولیسم چربی و توسعه استئاتوز بوجود آمد اما تغییر قابل توجهی در سطح و میزان التهاب کبدی نداشت. بنابراین، CD36 به احتمال زیاد نقش مهمی در حفظ هموستاز چربی در کبد بازی می کند و در نتیجه CD36 ممکن است از ایجاد مراحل ابتدایی سندرم کبد چرب غیر الکلی جلوگیری کند. علاوه بر این، فصل 5 نیز نشان می دهد که انتخاب نوع موش به عنوان گروه شاهد تجربی می تواند برخی از تضادهای موجود در داده های گزارش شده مربوط به تجمع چربی در موش فاقد CD36 را توضیح دهد. بنابراین، برای به دست آوردن یک نتیجه درست، باید در انتخاب گروه شاهد مناسب دقت شود.

در زمینه چاقی، مکانیسم های اپی ژنتیک مسئول تنظیم انعطاف کروماتین در سلول های خاص میباشد، که باعث تاثیر در تداوم پاسخ بیان ژن به مواد مغذی اضافی می شود. MacroH2A1، یک نوع از هیستون H2A، یک تنظیم کننده کلیدی کروماتین در تکثیر سلولی و تمایز آن می باشد. با این حال، با وجود شواهد آزمایشگاهی قانع کننده، نقش آن در محیط پیچیده بدن در سطح ارگانیسم در شرایط استرس تغذیه ای، به خصوص در زمان چاقی، در متابولیسم سلولی، تکثیر و تمایز، شناخته نشده است. در فصل 6، داده های ما در مورد موشهای فاقد macroH2A1 که با رژیم غذایی پرچرب به چالش کشیده شده اند نشان می دهند که فقدان ژنتیکی H2A1 macrohistone منجر به افزایش لاغری، تحمل گلوکز بهتر و افزایش انرژی می گردد. بنابراین، فقدان ژنتیکی این هیستون در موش شواهدی مبنی بر جلوگیری از چاقی و اختلالات متابولیکی ناشی از رژیم غذایی پرچرب را نشان میدهد. بنابراین مهار ژنتیکی macroH2A1 ممکن است یک استراتژی مفید برای درمان چاقی از طریق اپی ژنتیک باشد.

در فصل 7، مهمترین یافته های این پایان نامه در زمینه وضعیت اطلاعات فعلی و همچنین چشم انداز آینده این نتایج مورد بحث قرار گرفته است. در خلاصه، این پایان نامه تاثیر پارامترهایی مانند چاقی مزمن، افزایش سن، حامل اسید چرب CD36 و macroH2A1 در ایجاد کبد چرب غیر الکلی را نشان می دهد. اطلاعات ما به وضوح نشان می دهد که ایجاد کبد چرب غیر الکلی از طیف گسترده ای از عوامل ژنتیکی

و محیطی سرچشمه می گیرد. با این حال عوامل مربوط به چگونگی پیشرفت کبد چرب غیر الکلی با توجه به دانش کنونی در این زمینه، هنوز به خوبی درک نشده و نیاز به تحقیق و درک بیشتر برای هموار ساختن درمان کبد چرب غیر الکلی دارد. بعلاوه معماهای موجود در چگونگی پیشرفت کبد چرب غیر الکلی، هنوز هیچ داروی مستقیمی برای درمان کبد چرب غیر الکلی تأیید نشده است.



